

Infections opportunistes chez le patient immunodéprimé

Homa Adle-Biasette¹

Introduction

Les déficits immunitaires peuvent être d'origine génétique ou acquise. Les **immunodéficiences génétiques** ne sont pas rares, de sévérité variable, touchant environ 1/500 sujets aux USA. Les **immunodéficiences acquises** sont secondaires à de nombreuses étiologies : malnutrition, carences, traitements immunosuppresseurs, cancers surtout métastatiques ou infections des cellules immunitaires par des virus tels que le VIH ou l'HTLV. Selon le recensement de l'OMS, depuis le début de l'épidémie du SIDA, il y a plus de 20 ans, le VIH a infecté plus de 60 millions de personnes dans le monde et plus de 20 millions d'enfants et d'adultes sont morts de la maladie. Pendant l'année 2005, 2,8 millions de patients sont morts et 4,1 millions de nouveaux cas d'infections ont été déclarés. Cette revue aborde les complications infectieuses opportunistes les plus fréquentes sous nos climats et dont le diagnostic peut être porté en histologie ou en cytologie, la collaboration avec les cliniciens et les microbiologistes étant primordiale pour la prise en charge des patients. Dans un but pratique, un aperçu bref des défenses anti-microbiennes est présenté afin de souligner le spectre des pathologies infectieuses observées dans différentes circonstances d'immunodépression. Puis, les infections opportunistes seront abordées sur un plan pratique, c'est-à-dire par appareil ou organe, en insistant tout particulièrement sur le SIDA.

Défenses immunes anti-infectieuses

La protection anti-infectieuse est médiée par une réaction précoce de l'immunité innée qui est relayée par une réaction immunitaire spécifique dite "adaptative".

L'**immunité innée** est la première ligne de défense qui est activée par différentes structures microbiennes et consiste

en l'ensemble des défenses mécaniques et biochimiques naturelles telles que les **barrières physiques ou chimiques** (épithéliums et substances anti-microbiennes qu'ils produisent), les **phagocytes** (macrophages et polynucléaires neutrophiles), les **lymphocytes NK**, le **complément** et les **cytokines** qui coordonnent leurs activités.

L'**immunité adaptative** permet une réponse spécifique à un antigène microbien et la conservation d'une "mémoire" permettant d'augmenter la rapidité et l'intensité des défenses lors des infections ultérieures. Les acteurs de cette réaction spécifique sont d'une part, l'**immunité humorale** médiée par les **lymphocytes B** produisant les anticorps et d'autre part, l'**immunité cellulaire** médiée par les **lymphocytes T helper** (CD4) et **cytotoxiques** (CD8). La production d'anticorps nécessite la collaboration de lymphocytes T4. Les mécanismes de défenses anti-microbiens sont résumés dans le tableau 1. Ce tableau permet de souligner plusieurs points.

Le type de déficit immunitaire prédispose à certains types d'infections. Les patients souffrant de **déficit immunitaire humoral** sont prédisposés aux infections par les **bactéries extracellulaires**. Pour les **bactéries intracellulaires**, la première ligne de défense innée est constituée par les **macrophages** disposant de substances microbicides pouvant éliminer les microbes phagocytés. Certains agents pathogènes intracellulaires échappent à cette destruction et persistent dans les macrophages, entraînant des **phénomènes d'hypersensibilité retardée (HSR) chroniques**. En cas d'échec, les macrophages recrutent les **lymphocytes T4 (et T8)** pour former des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires. La cohésion de ces cellules permet une collaboration étroite et régulée réduisant la quantité d'agents pathogènes. Cette réaction est appelée l'hypersensibilité retardée. En cas de **déficit immunitaire cellulaire**, l'incapacité de l'hôte à organiser

Immunité	Immunité innée		Immunité adaptative			
	Phagocytes	Lymphocytes NK Interféron	Anticorps	Macrophages T CD4 HSR	CD8	PNE IgE
Bactéries extracellulaires	PNN / M Complément		+ Complément			
Bactéries intracellulaires	M	+ NK		+	+	
Mycoses	PNN / M			+		
Virus		+	+ Entrée / Sortie		+	
Parasites Protozoaires				+		+

Tableau 1 - Résumé des défenses anti-microbiennes

(PNN : polynucléaires neutrophiles ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; M : macrophages, NK : lymphocytes NK ; HSR : hypersensibilité retardée).

¹ - Hôpital Bichat - Claude Bernard - Service d'Anatomie Pathologique - 46 rue Henri Huchard - 75877 Paris Cedex 18
homa.adle@bch.aphp.fr

des granulomes conduit à des **infiltrats histiocytaires diffus** massivement chargés d'agents pathogènes (revue : Adle-Biassette et coll., 2003) (fig. 1a à 1d).

Les **levures** sont d'abord éliminées par les **phagocytes**, ce qui explique la prédisposition des patients neutropéniques à des infections fongiques invasives (exemples : aspergillose ou candidose), puis par l'**hypersensibilité retardée** (exemple : l'histoplasme disséminée au cours du SIDA avec des granulomes histiocytaires diffus).

En ce qui concerne les **virus**, l'immunité humorale agit sur leur pénétration ou leur sortie après multiplication et lyse des cellules infectées. L'immunité cellulaire intervient pour éliminer les cellules infectées par le biais des lymphocytes T8.

Chez l'homme, il n'y a pas de défense innée très efficace contre les **parasites**. Les protozoaires sont en partie éliminés par l'hypersensibilité retardée (exemple : toxoplasmose) et les helminthes par les IgE et les polynucléaires éosinophiles.

Enfin, il faut souligner les capacités des différents agents pathogènes à modifier leurs composants pour échapper aux défenses immunes.

Dans les **déficits immunitaires secondaires**, les infections surviennent dans un ordre chronologique relativement stéréotypé qui est fonction du type de l'immunosuppression et de son évolution dans le temps, bien identifiée chez les transplantés. Au cours d'une greffe de moelle classique, après une phase initiale de neutropénie (environ 1 mois), la phase de reconstitution immunitaire apparaît de façon progressive, pouvant être retardée ou incomplète. En revanche, l'immunodépression est permanente après les greffes d'organes solides allogéniques.

Habituellement, il n'y a pas de neutropénie (sauf cas particuliers). Néanmoins chez ces patients, il existe, des infections bactériennes à toutes les phases (soit précocement dans les sites chirurgicaux, soit plus tardivement), ainsi que des infections mycosiques.

Au cours du SIDA, il existe un dysfonctionnement de l'immunité humorale, cellulaire et de l'activité phagocytaire.

Infection par le VIH : histoire naturelle

L'évolution de la maladie passe par 3 stades différents : une primo-infection, une phase asymptomatique, le SIDA.

• Primo-infection par le VIH

Au cours de la primo-infection, la virémie massive entraîne une dissémination très large du virus dans les organes lymphoïdes et le système nerveux central. Les anticorps anti-VIH deviennent détectables dans le sérum des malades infectés, 3 à 6 semaines après la contamination. Des manifestations cliniques surviennent chez plus de la moitié des sujets contaminés pendant cette période de séroconversion, en moyenne 10 à 15 jours après la contamination. Elles sont peu spécifiques, à type de syndrome mononucléosique ou pseudogrippal, et peuvent être accompagnées de signes cliniques cutané-muqueux, ganglionnaires, digestifs et neurologiques. Les manifestations neurologiques (rapportées dans 10% des cas) sont des méningo-encéphalites, des méningites lymphocytaires isolées ou des atteintes neurologiques périphériques (mononévrites, polyradiculonévrites). Les paralysies faciales périphériques et les mononévrites sont les plus fréquentes.

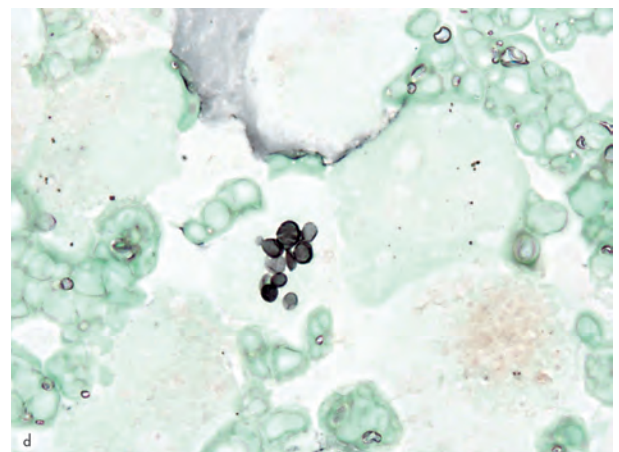
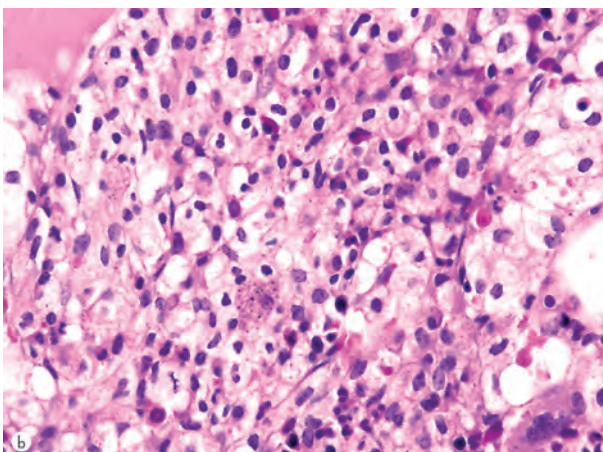
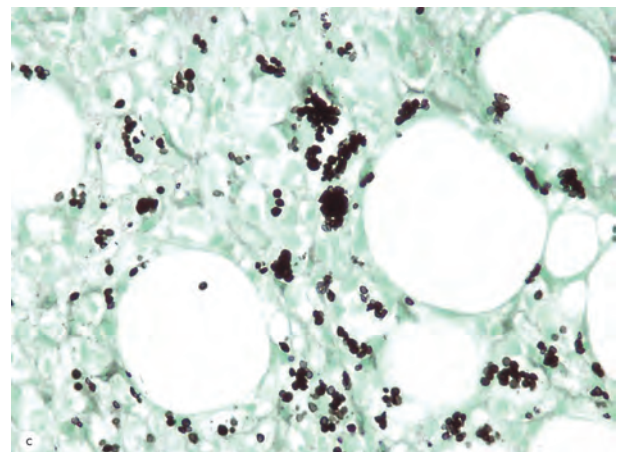
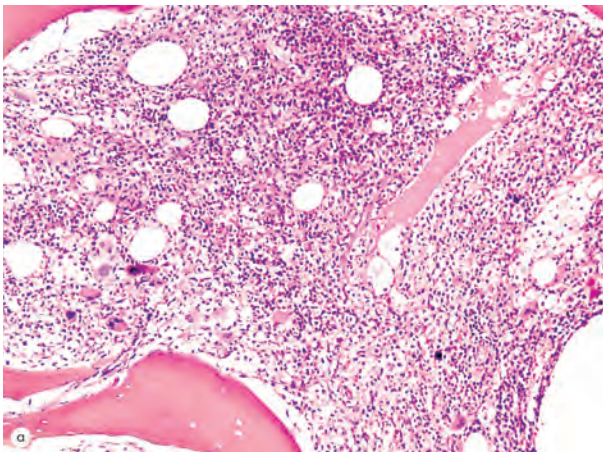


Fig. 1a à 1d - Biopsie ostéoméduleuse. Infiltrats histiocytaires diffus massivement chargés d'agents pathogènes chez un patient atteint du SIDA au stade d'immunodépression cellulaire sévère (CD4 < 50). Infection à *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* (1a et 1b : HES ; 1c et 1d : Gomori-Grocott). 1d : Noter que l'*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* est une levure de petite taille d'environ 4 µm (la comparer à la taille des hématies sur la photo), bourgeonnant avec un collet étroit (obj. x100).

• Phase asymptomatique

Cette phase qui fait suite à la primo-infection, dure en moyenne 8 à 10 ans chez les adultes et 2 ans chez les enfants âgés de moins de 5 ans, sans traitement. Elle est habituellement asymptomatique mais des lymphadénopathies persistantes et des signes biologiques mineurs peuvent exister. Avant le développement du SIDA, des infections symptomatiques peuvent survenir. Elles sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients séropositifs pour le VIH mais ne sont pas des indicateurs du SIDA. Leur fréquence augmente lorsque les CD4 sont inférieurs à 500/ μ l. Ce sont les **zonas récidivantes**, les **candidoses vulvo-vaginales**, la **dysplasie cervicale**, l'**angiomatose bacillaire**, la **neuropathie périphérique** ou le **purpura thrombopénique idiopathique**. Le taux de CD4 baisse progressivement avec une diminution du rapport CD4/CD8. Une hyperlymphocytose surtout CD8 peut exister. Le virus persiste dans le système phagocytaire mononucléé, les lymphocytes CD4, les cellules réticulaires dendritiques et les cellules macrophagiques / microgliales cérébrales.

• Stade de SIDA

La troisième phase est le stade du SIDA, caractérisé par une lymphopénie avec **chute des CD4 au-dessous du seuil de 200 / μ l** ou la présence d'une **manifestation clinique appartenant à la liste** des maladies définissant le SIDA. Il s'agit principalement d'infections opportunistes (tableau 2).

CD4 < 200 / μ l
Cancer invasif du col
Candidose : œsophage, trachée, bronche ou poumon
CMV : rétinite (avec baisse de la vue) ou autres organes (sauf foie, rate, ganglion)
Coccidioidomycose : disséminée ou extrapulmonaire
Cryptococcose extrapulmonaire
Cryptosporidiose intestinale chronique (> 1 mois)
Encéphalopathie à VIH
HSV (herpès) : cutanéomuqueux chronique (> 1 mois) ou bronchite, pneumonie, œsophagite
Isosporose intestinale chronique (> 1 mois)
Leishmaniose viscérale
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
Lymphome de Burkitt ou immunoblastique (ou équivalents)
Lymphome malin non hodgkinien cérébral
Mycobactéries non tuberculeuses disséminées ou extrapulmonaires
Mycoses viscérales disséminées
PCP : pneumocystose pulmonaire
Pneumopathie bactérienne récidivante
Sarcome de Kaposi
Septicémie récidivante à Salmonelles (non typhoïde)
Toxoplasmose cérébrale
Tuberculose

Tableau 2 - Résumé des Pathologies définissant le SIDA.

Pour plus d'information voir :
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4813a2.htm>

Infections opportunistes

Ce chapitre développe les infections opportunistes par appareil ou par organe, tout particulièrement chez les patients VIH+.

Le spectre des maladies liées au VIH est très varié, tout particulièrement à la phase d'immunodépression, où différents organes peuvent être atteints par une ou plusieurs

pathologies infectieuses ou tumorales, voire toxiques ou métaboliques, pouvant être associées ou se succéder, dans différentes régions de l'organisme, dans un même organe voire la même cellule. De plus, dans les stades tardifs, les manifestations cliniques et biologiques peuvent être atypiques. Les symptômes systémiques tels que la fièvre et l'amaigrissement, sont fréquents chez les patients VIH+. Le bilan réalisé cherche à éliminer en premier une infection ou une tumeur.

La prise en charge des patients doit préciser l'âge, l'origine géographique (ou la notion de voyages), le taux de CD4, les antécédents et les traitements reçus (anti-viraux ou autre).

En l'absence de signe de localisation chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 500 / μ l, une fièvre est liée aux étiologies globalement identiques à celles des patients immunocompétents.

Entre 500 et 200 CD4 / μ l, les infections respiratoires bactériennes sont fréquentes.

Au-dessous de 200 CD4 / μ l, la pneumocystose pulmonaire, le MAC (*Mycobacterium avium* complex), la tuberculose, le CMV, les médicaments, la sinusite et moins fréquemment une endocardite, un lymphome, une cryptococcose ou une histoplasiose (zone d'endémie) sont mis en évidence.

La fièvre isolée liée au VIH survient dans l'après-midi ou la soirée et répond aux antipyrétiques.

• Infections cutanées et muqueuses

• Candidose

Il s'agit de l'infection **opportuniste la plus fréquente du SIDA**. La mycose atteint surtout les **muqueuses** (oropharynx, œsophage ou vagin) mais rarement les voies respiratoires (trachée, bronche, poumon).

Les formes profondes ou invasives disséminées sont rares dans le SIDA. Elles sont rencontrées chez les patients ayant les facteurs de risques habituels : neutropénie, immunosuppresseurs, cathétérisme vasculaire profond récent, chirurgie récente (cardiaque, gastro-intestinale), antibiotiques à large spectre ou toxicomanie intraveineuse.

• Herpès

Les infections herpétiques sont **fréquentes** dans le SIDA. Elles peuvent être localisées ou systémiques. Avec la progression de l'immunodépression, elles peuvent se manifester sous forme d'**ulcères chroniques**. Le diagnostic peut se faire sur un étalement cytotologique (cytodiagnostic de Tzank) ou sur une biopsie (fig. 2a à 2d).

L'effet cytopathogène du virus de l'herpès (HSV : *Herpès simplex virus*) et du virus de la varicelle et du zona (VZV : varicella-zoster virus) est identique. Les cellules sont augmentées de taille, plurinucléées et comportent des inclusions intranucléaires en "verre dépoli". Le halo est plutôt visible sur les préparations fixées.

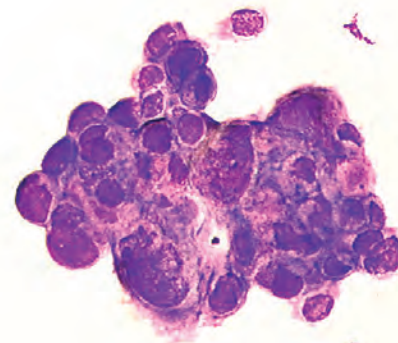


Fig. 2a - Infection herpétique. Cytodiagnostic de Tzank (MGG).

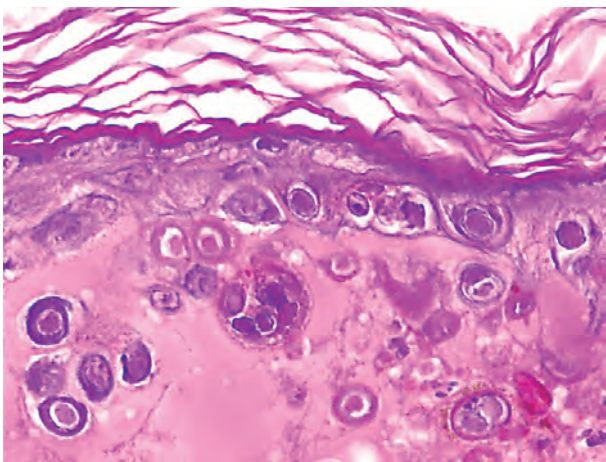
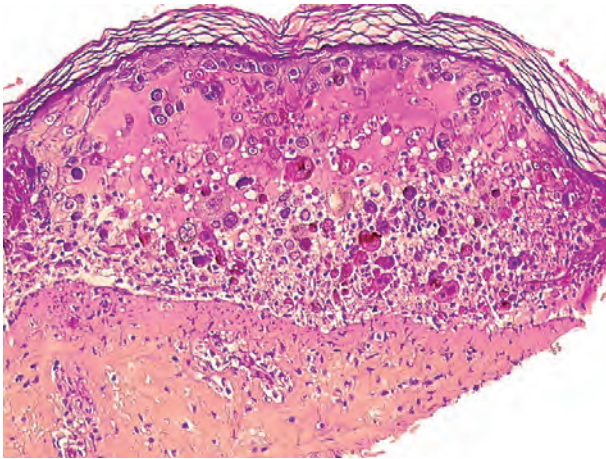


Fig. 2b et 2c - Infection herpétique. Biopsie cutanée (HES). Cellules augmentées de taille, plurinucléées, comportant des inclusions intranucléaires en "verre dépoli". Le halo est visible.

• Angiomatose bacillaire

Il s'agit de la forme vasculo-proliférative de l'infection bactérienne à *Bartonella*. Elle a été identifiée en 1983 chez un patient HIV+ puis chez des transplantés ou d'autres patients immunodéprimés. Elle est occasionnellement observée chez les patients immunocompétents.

Le diagnostic différentiel entre une angiomatose bacillaire et un sarcome de Kaposi pose parfois un problème en clinique, surtout dans les atteintes cutanées profondes ou viscérales.

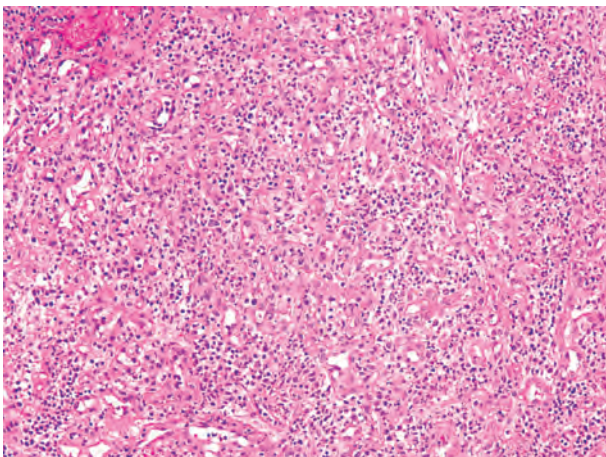


Fig. 3a - Angiomatose bacillaire. Aspect de "bourgeon charnu" infiltré de polynucléaires neutrophiles et de poussières nucléaires (HES)

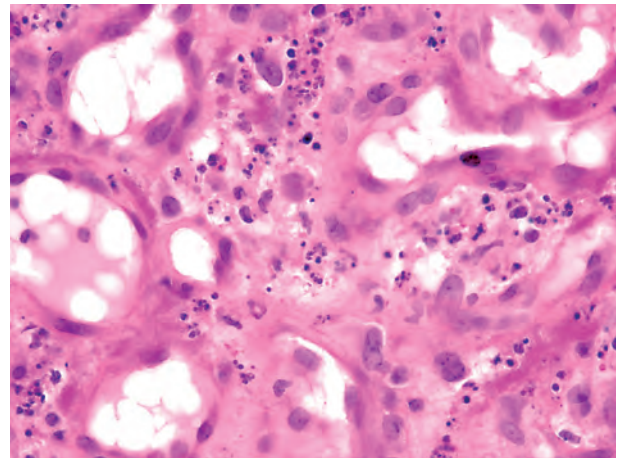


Fig. 3b - Angiomatose bacillaire. Aspect de "bourgeon charnu" infiltré de polynucléaires neutrophiles et de poussières nucléaires (HES).

Sur le plan histologique, les deux lésions comportent une prolifération vasculaire, mais l'aspect de l'angiomatose bacillaire est celui d'une **lésion infectieuse bactérienne**, infiltrée de polynucléaires neutrophiles et de poussières nucléaires dispersés entre les vaisseaux hyperplasiques (fig. 3a et 3b). Les bactéries sont mises en évidence par la coloration de Warthin-Starry (fig. 3c à 3e).

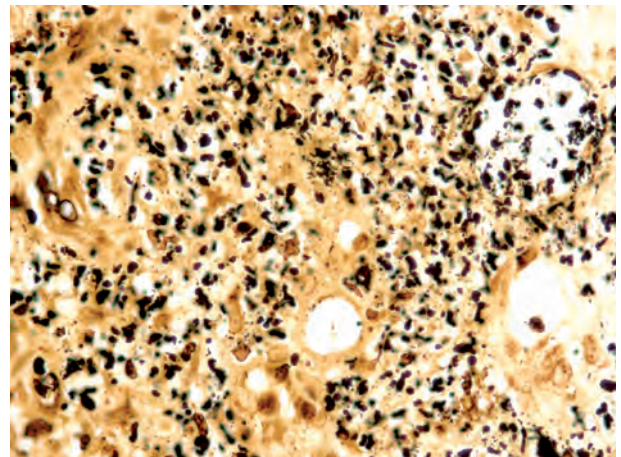


Fig. 3c - Angiomatose bacillaire. Coccobacilles de 3 µm de longueur mis en évidence par la coloration de Warthin-Starry dès l'objectif x40 au sein des polynucléaires, sous forme d'amas denses se dispersant en périphérie.

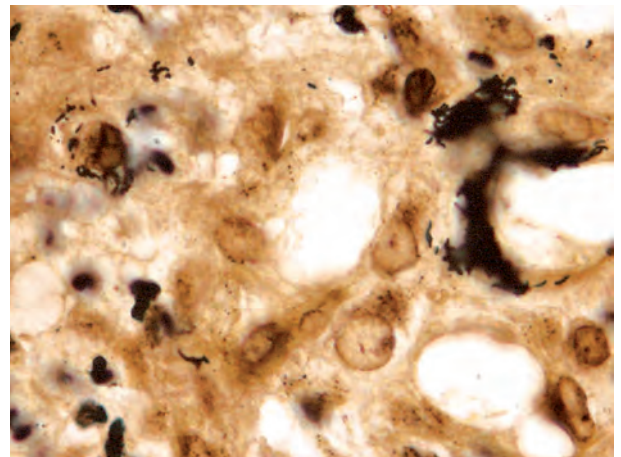


Fig. 3d - Angiomatose bacillaire. Coccobacilles de 3 µm au sein des polynucléaires, sous forme d'amas denses se dispersant en périphérie (Warthin-Starry, obj. x100).

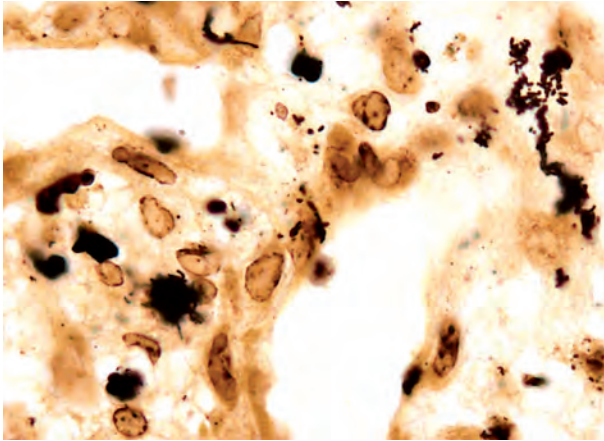


Fig. 3e - Angiomatose bacillaire. Coccobacilles de 3 µm au sein des polynucléaires, sous forme d'amas denses se dispersant en périphérie. Noter que sur cette coloration les contours nucléaires et les nucléoles sont légèrement teintés en noir, témoignant de l'efficacité de l'étape de révélation (Warthin-Starry, obj. x100).

Chez les patients traités de façon inefficace, la densité des polynucléaires neutrophiles et des bacilles peut être moindre. Afin d'éviter les "faux négatifs", il faut vérifier la qualité de la coloration de Warthin-Starry. Une révélation très poussée n'est pas nécessaire, les contours nucléaires doivent être colorés et les nucléoles visibles. Un témoin positif (*Helicobacter*) peut servir lors de l'étape de révélation.

Cet aspect de "bourgeon charnu inflammatoire" n'est pas spécifique.

En fonction du contexte, des colorations à la recherche de mycoses ou de parasitoses et un immunomarquage anti-HHV8 doivent aussi être réalisés. L'angiomatose bacillaire répond aux traitements antibiotiques spécifiques. Elle peut être grave ou fatale si elle n'est pas traitée.

• Infections du système nerveux central

Les symptômes neurologiques sont fréquents au cours du SIDA (10 à 20% des cas à la phase précoce et 90% au stade du SIDA). Selon la théorie du "cheval de Troie", l'infection du système nerveux central est liée à une dissémination précoce du VIH. Les cellules immunes infectées traversent la barrière hémato-encéphalique et déversent le VIH dans le cerveau, infectant les cellules microgliales (lignée monocytaire-macrophagique du cerveau) et se multipliant pour leur propre compte. **Le système nerveux central constitue donc le deuxième sanctuaire du VIH, après le système lymphoïde.** Le problème majeur reste l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux anti-rétroviraux. Au stade du SIDA, chez les patients ayant des symptômes neurologiques (épilepsie, céphalées, troubles mentaux, syndrome méningé, signes neurologiques focaux), les étiologies les plus fréquentes sont la toxoplasmose, la cryptococcose ou la démence du SIDA. De nombreuses autres étiologies infectieuses et non infectieuses peuvent être en cause mais ne seront pas abordées ici : infection à CMV, à VZV (zona-varicelle), HSV (herpès), leucoencéphalite multifocale progressive (ou LEMP) liée au virus JC, neurosyphilis, lymphomes.

• Cryptococcose neuro-méningée

Cryptococcus neoformans est un champignon encapsulé (autrefois appelé *Torula histolytica*) présent dans les sols et les déjections de certains oiseaux. Il est décrit partout dans le monde.

Dans la majorité des cas, cette infection survient chez des patients immunodéprimés ou débilités (SIDA, hémopathie, chimiothérapie, corticothérapie, alcoolodépendance).

Les cryptococques ont un **tropisme pulmonaire et neuro-méningé**. En effet, ils sont inhalés et captés par les macrophages alvéolaires. En cas d'immunodépression

cellulaire CD4, le champignon se dissémine par septicémie hors du poumon, y compris dans le système nerveux central. **Au cours du SIDA, la cryptococcose neuro-méningée est l'infection fongique la plus fréquemment rencontrée.** Trois types d'atteintes sont décrites : des méningites pouvant être fulminantes et mortelles, une méningo-encéphalite ou un cryptococcome pouvant se traduire par des signes cliniques focaux et discrets (fig. 4a à 4e).

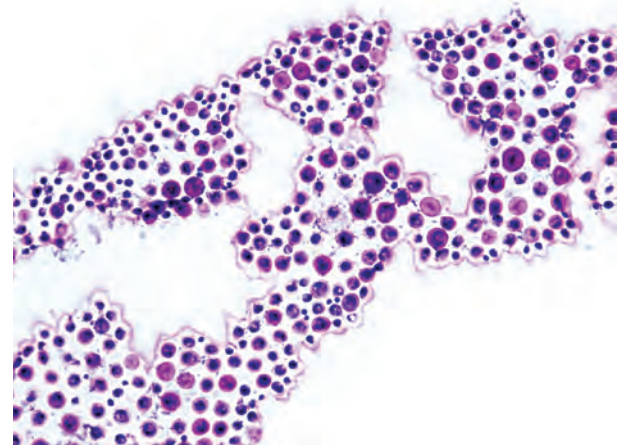


Fig. 4a - LCR au cours d'une méningite à cryptococques (MGG). Les levures de tailles inégales (environ la taille d'un lymphocyte), se groupent en amas.

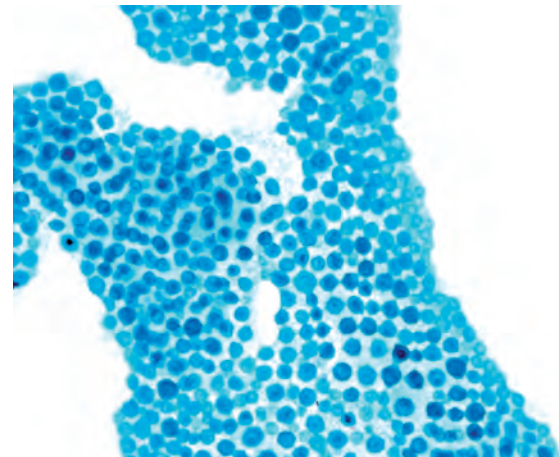


Fig. 4b - LCR au cours d'une méningite à cryptococques (bleu Alcian). Levures en amas. Les polysaccharides de la membrane sont colorés.

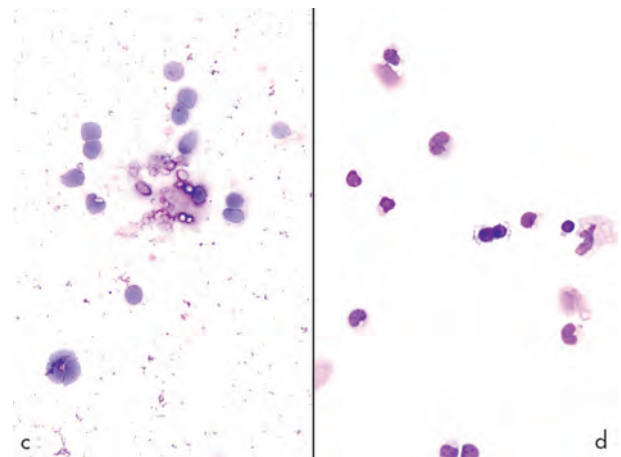


Fig. 4c et 4d - LCR au cours d'une méningite à cryptococques. La coloration par le bleu Alcian peut aider au diagnostic dans les LCR comportant des cryptococques lysés (4c) ou peu de cryptococques (4d), ou qui sont très inflammatoires, lymphocytaires (4d).

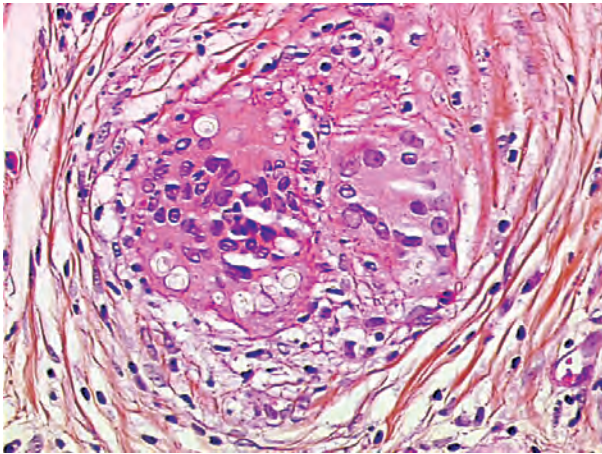


Fig. 4e - Diagnostic différentiel d'une infection à cryptococques. Dans une localisation extracérébrale, le diagnostic différentiel histologique se pose principalement avec l'infection à *Histoplasma capsulatum* var *duboisii* dont les levures ne sont pas alcianophiles.

Le diagnostic repose principalement sur l'examen du LCR. Habituellement, le LCR est clair avec une hyperprotéinorachie, une hyperleucocytose et une hypoglycorachie. Il peut être normal. L'examen direct après coloration à l'encre de chine est réalisé au laboratoire de Mycologie. Sur les étalements cytologiques colorés par le MGG, si les cryptococques sont abondants, le diagnostic est aisé (fig. 4a) : les levures de tailles inégales (environ la taille d'un lymphocyte) se groupent souvent en amas et adhèrent facilement aux débris ou aux lymphocytes. Elles peuvent apparaître comme des lymphocytes rétractés. La capsule polysaccharidique est colorée par le **bleu Alcian** (fig. 4b), ce qui peut aider au diagnostic s'il y a un peu de cryptococques ou des lymphocytes (fig. 4d). Les cultures fongiques et la recherche d'antigènes solubles aident au typage de la souche et à la recherche de levures en cas d'examen direct négatif. Le traitement antifongique est efficace.

À l'examen neuropathologique, il existe une méningite chronique, prédominant au niveau de la base, pouvant se compliquer de ventriculite. Les lésions parenchymateuses sont d'aspect kystique, gélatineuses. Les champignons sont isolés ou s'accompagnent d'une réaction inflammatoire modérée, essentiellement macrophagique, parfois gigantocellulaire dans les méninges ou autour des espaces périvasculaires.

Le principal diagnostic différentiel, surtout dans les formes extracérébrales, se pose avec l'*Histoplasma duboisii* qui ne prend pas le bleu Alcian.

• Toxoplasmose cérébrale

La toxoplasmose est la principale cause d'encéphalite focale chez le SIDA. Les signes méningés sont rares. Avant l'ère du SIDA, il s'agissait d'une infection opportuniste rare compliquant les immunodépressions cellulaires comme les transplantations rénales.

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire strict. La contamination a lieu par voie orale via les fèces de chat (l'hôte définitif) et/ou l'absorption de viande d'ovine (hôte intermédiaire) peu cuite. Les oocystes entraînent une primo-infection pouvant être symptomatique (syndrome pseudogrippal) évoluant vers une cicatrice sérologique. Les oocystes restent à l'état latent dans les tissus (muscle cardiaque, muscle squelettique, système nerveux central) et se réactivent au cours d'une immunodépression cellulaire. Les bradyzoïtes sont les formes latentes enkystées et les tachyzoïtes correspondent à la forme active, virulente entraînant une lyse cellulaire.

Différents types de lésions sont décrits (fig. 5a à 5h) : les formes nécrosantes, les formes encéphalitiques diffuses "non nécrotiques" et les lésions cicatricielles.

✧ Formes nécrosantes

Les formes nécrosantes ou évoluant vers un abcès (fig. 5a à 5d) posent un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome sur l'imagerie. La régression des lésions sous traitement anti-toxoplasme permet de porter le diagnostic. En absence de réponse, une biopsie est réalisée. Ces lésions peuvent évoluer vers la constitution d'abcès organisés. Il s'agit de foyers bien limités comportant un centre nécrotique entouré d'une coque jaunâtre et d'un liseré œdémateux.

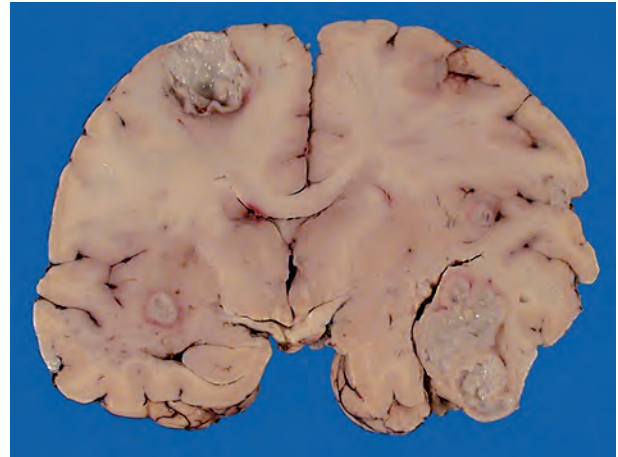


Fig. 5a - Toxoplasmose cérébrale : forme abcédée. Les lésions caractéristiques sont souvent multifocales, siègent principalement dans les hémisphères cérébraux (en particulier dans les noyaux gris centraux) et à la jonction cortico-sous-corticale.

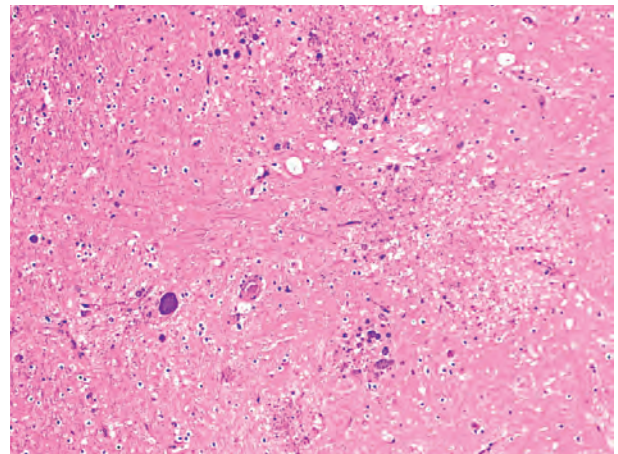


Fig. 5b - Toxoplasmose cérébrale : forme abcédée. Nécrose de coagulation renfermant de très nombreux kystes parasitaires (HES).

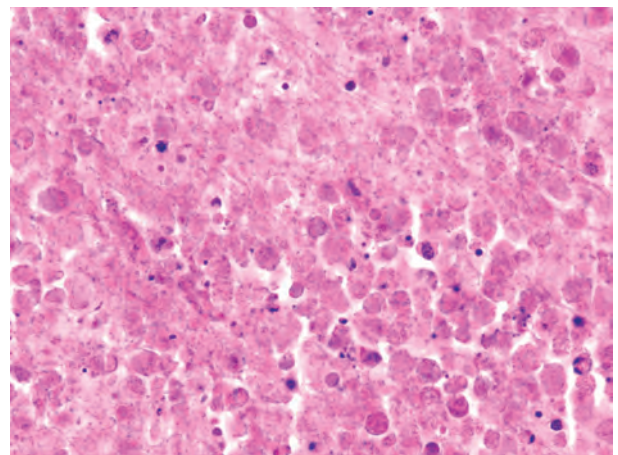


Fig. 5c - Toxoplasmose cérébrale : forme abcédée. Nécrose de coagulation renfermant des formes parasitaires libres à ne pas confondre avec les poussières nucléaires (HES).

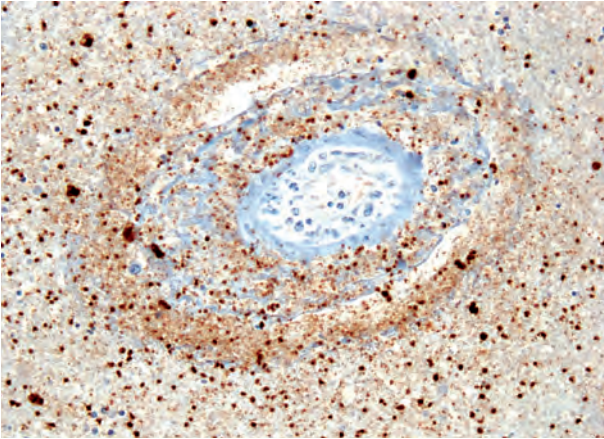


Fig. 5d - Toxoplasmose cérébrale : forme abcédée. Nécrose de coagulation renfermant des formes parasitaires libres à ne pas confondre avec les poussières nucléaires, mieux visualisées sur l'immunomarquage. Lésions vasculaires à type d'endartérite (caractérisées par une oblitération ou une diminution de calibre de la lumière vasculaire liée à une prolifération endothéliale) parfois associées en raison du tropisme vasculaire du parasite.

◇ *Forme encéphalitique diffuse "non nécrotique"*

Une forme particulière rencontrée chez les patients atteints du SIDA, est la forme encéphalitique diffuse "non nécrotique", observée parfois dans un contexte septicémique (fig. 5e à 5j).

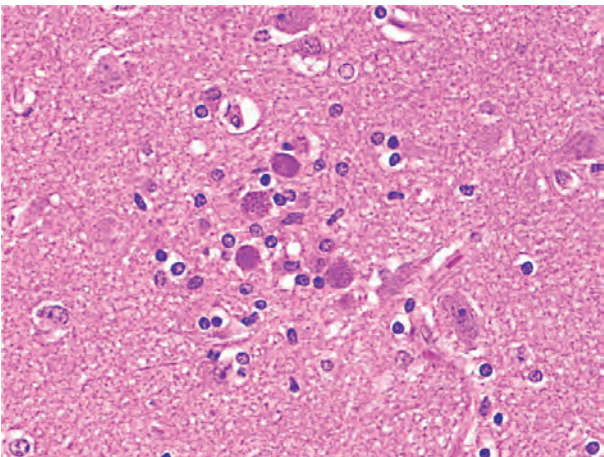


Fig. 5e - Toxoplasmose cérébrale. Forme encéphalitique diffuse (parfois d'origine septicémique comme ici). Dissémination de nodules microgliaux volontiers périvasculaires contenant des formes libres et enkystées de toxoplasmes. Patiente atteinte du SIDA, très immunodéprimée avec une diffusion septicémique multiviscérale.

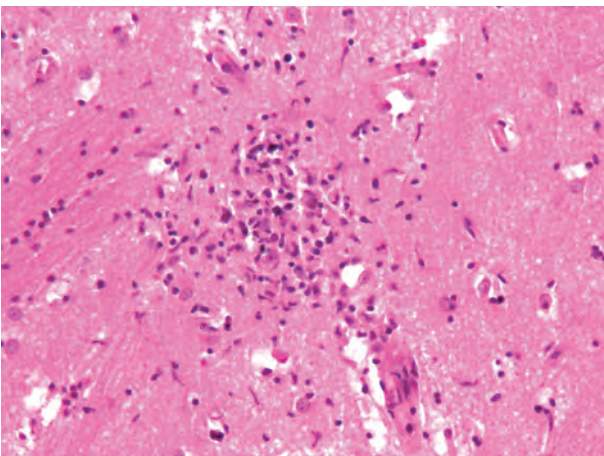


Fig. 5f - Toxoplasmose cérébrale. Forme encéphalitique diffuse (d'origine septicémique). Dissémination de nodules microgliaux volontiers périvasculaires contenant des formes libres et enkystées de toxoplasmes.

L'imagerie et l'examen macroscopique sont habituellement normaux.

A l'examen microscopique, il existe une encéphalite "micronodulaire" caractérisée par une dissémination de **nodules microgliaux**.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec une encéphalite à cytomégalo virus.

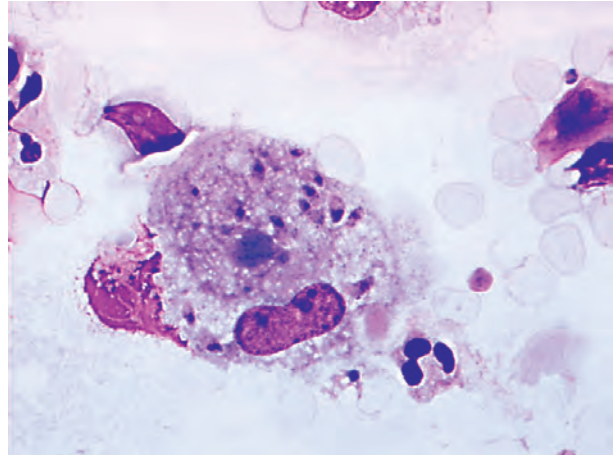


Fig. 5g - Toxoplasmose : diffusion septicémique multiviscérale. Dissémination pulmonaire (LBA). Tachyzoïtes en forme de virgule avec le noyau situé à la jonction 1/3 - 2/3. Patiente atteinte du SIDA, très immunodéprimée.

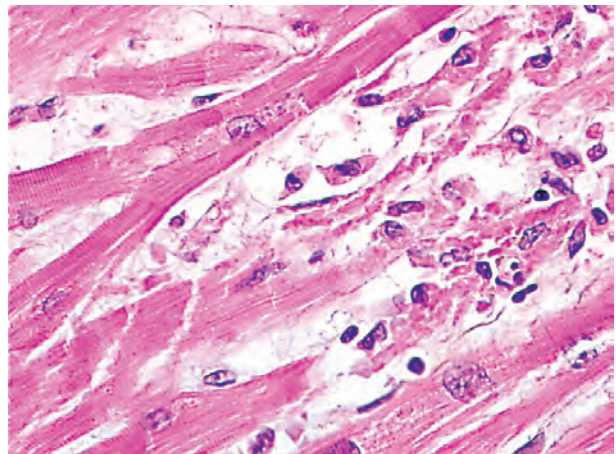


Fig. 5h - Toxoplasmose : diffusion septicémique multiviscérale. Myocardite. Noter les tachyzoïtes. Patiente atteinte du SIDA, très immunodéprimée.

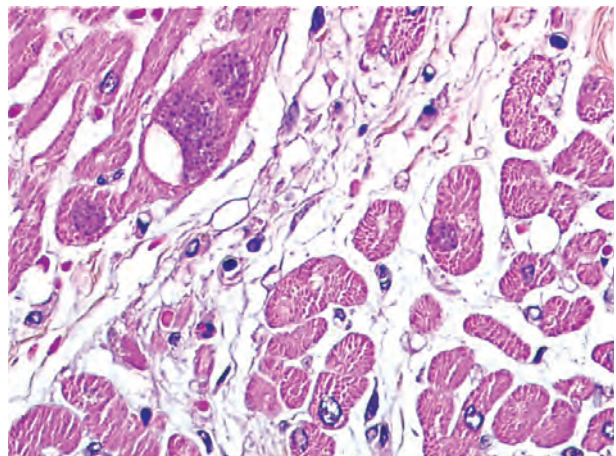


Fig. 5i - Toxoplasmose : diffusion septicémique multiviscérale. Myocardite. Coloration de PAS facilitant l'identification des kystes. Patiente atteinte du SIDA, très immunodéprimée

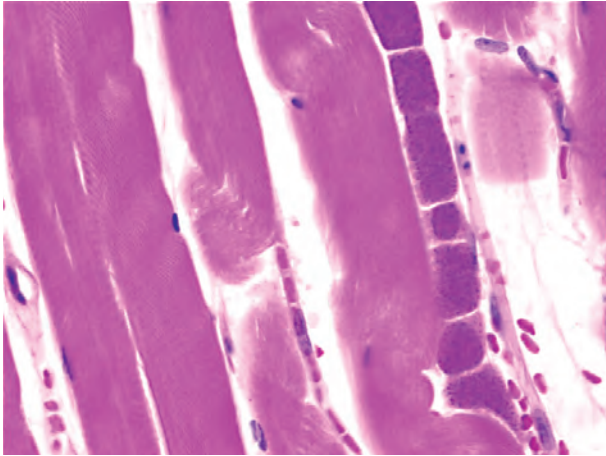


Fig. 5j - Toxoplasmose : diffusion septicémique multiviscérale. Atteinte du muscle squelettique. Patiente atteinte du SIDA, très immunodéprimée.

✧ Lésions cicatricielles

Les lésions cicatricielles toxoplasmiques sont de plus en plus fréquentes et s'observent après le traitement, habituellement sous forme de lésions kystiques ou linéaires, localisées et à parois ocre.

Histologiquement, il s'agit d'une nécrose ancienne détergée entourée d'une gliose astrocytaire, de lipophages et de dépôts minéraux (contenant du fer et du calcium).

✧ Kyste isolé

Enfin, il peut exister des kystes isolés dans le parenchyme cérébral.

• Infections pulmonaires

Environ 65% des SIDA non traités par HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) souffrent d'atteintes pulmonaires, dont les plus fréquentes sont les pneumopathies bactériennes, la pneumocystose pulmonaire, les infections fongiques, la tuberculose et les mycobactérioses non tuberculeuses dont le MAC (*Mycobacterium avium complex*). Les principaux diagnostics différentiels sont le sarcome de Kaposi et la pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP). Depuis l'avènement du HAART, on observe moins d'infections opportunistes et de sarcomes de Kaposi mais les infections bactériennes et les lymphomes sont plus répandus. En fonction des pays d'origine, d'autres infections peuvent être rencontrées chez les patients immunodéprimés : la leishmaniose (aussi observée dans le sud de la France), l'infection à *Histoplasma capsulatum var capsulatum*, la coccidioidomycose, l'anguillulose, ...

Les signes et les symptômes ne sont pas spécifiques, pouvant se traduire par une fièvre, une toux, une dyspnée ou une hémoptysie. Les manifestations subaiguës ou chroniques orientent plutôt vers une pneumocystose pulmonaire, une tuberculose, une mycobactériose non tuberculeuse, une mycose, un sarcome de Kaposi et un lymphome malin non hodgkinien. Comme dans tous les organes, le **degré d'immunodépression aide au diagnostic**. En effet, la pneumocystose pulmonaire, les mycobactérioses non tuberculeuses et le sarcome de Kaposi sont rarement observés avec un taux de CD4 supérieur à 200 / μ l, tandis que la tuberculose, les pneumopathies fongiques ou les lymphomes restent possibles. L'aspect radiologique n'est pas non plus spécifique mais peut fournir quelques orientations étiologiques. Une radiographie normale doit faire rechercher en priorité une pneumocystose pulmonaire ou une tuberculose.

Le LBA constitue un examen clé du diagnostic. Il s'agit d'une **urgence**, nécessitant de nombreuses colorations (MGG, Papanicolaou, Ziehl, Gomori-Grocott et, pour un diagnostic rapide de pneumocystose pulmonaire, le bleu de toluidine). Il faut apprécier la **qualité du LBA** (par le degré

de contamination bronchique ou malpighienne), le **profil cytologique lésionnel** (dommage alvéolaire, hémorragie alvéolaire, ...) et la **formule**. L'effet cytopathogène viral peut être recherché sur les colorations de MGG et de Papanicolaou.

• Pneumopathies bactériennes

Leur incidence augmente en parallèle à la baisse des CD4. Les symptômes sont aigus et sur la radiographie, il existe des infiltrats lobaires ou segmentaires. Les étiologies les plus fréquentes sont le *Streptococcus pneumoniae* et l'*Haemophilus influenzae*. Le LBA est rarement réalisé mais il permet le diagnostic bactériologique et affirme le caractère pathogène des bactéries lorsqu'elles sont phagocytées par les polynucléaires neutrophiles (fig. 6a). La présence de bactéries filamenteuses (fig. 6b) doit être signalée, pouvant correspondre à une nocardiose dont l'identification bactériologique nécessite des délais de cultures plus longs.

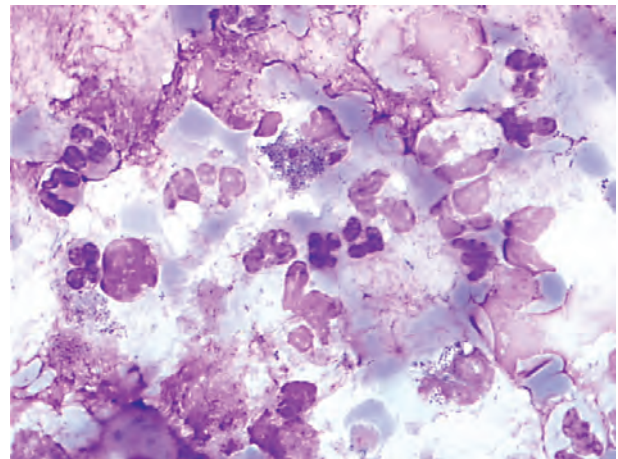


Fig. 6a - Pneumopathie bactérienne. LBA purulent, sans contamination bronchique ou malpighienne. Bactéries phagocytées par les polynucléaires neutrophiles.

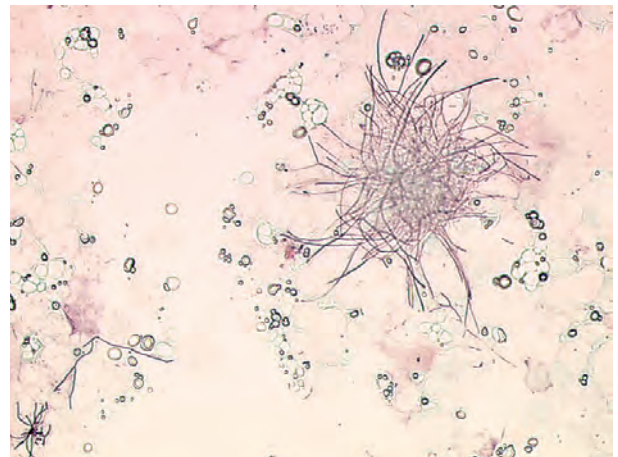


Fig. 6b - Pneumopathie bactérienne. Les bactéries filamenteuses sont observées dans la flore buccale. Dans un LBA dépourvu de contamination cellulaire, elles peuvent correspondre à une nocardiose (Grocott).

• Pneumocystose pulmonaire

Le *Pneumocystis* identifié par Chagas en 1909, a été initialement confondu avec une trypanosomiase puis reconnu comme une nouvelle espèce de protozoaire. En 1988, l'analyse génétique a permis de le classer parmi les champignons. La spécificité d'espèce a été démontrée en 1994, expliquant le changement de nom. Le *Pneumocystis carinii* infecte le rat et le *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *carinii*) est l'espèce infectant l'homme, dénommée en hommage au parasitologue tchèque Otto Jirovec. Une forme épidémique infecte les enfants dénutris, prématurés.

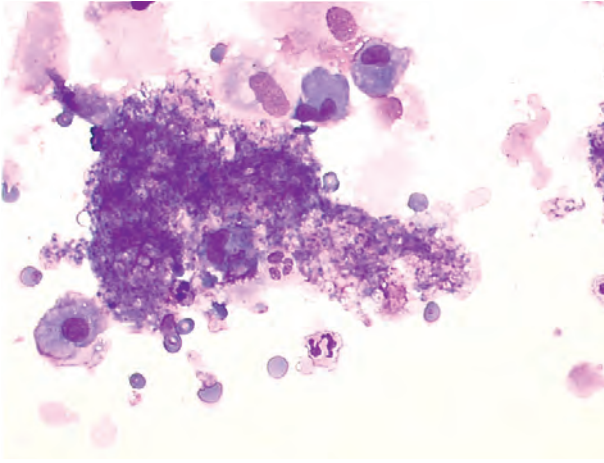


Fig. 7a - Pneumocystose pulmonaire. Matériel spumeux renfermant les pneumocystes qui apparaissent en négatif avec un point central sur le MGG.

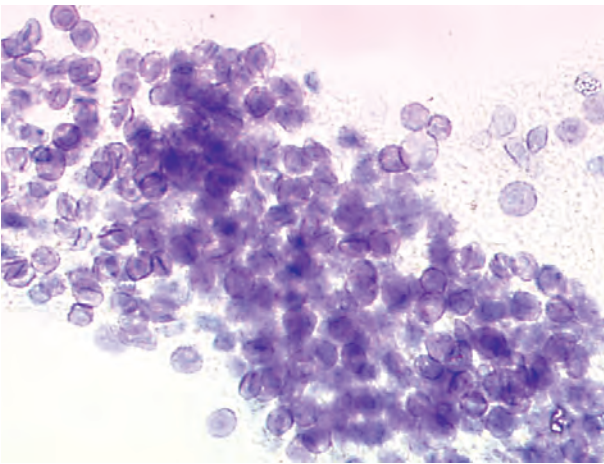


Fig. 7b - Pneumocystose pulmonaire. Pneumocystes arrondis, en croissant ou en grain de café, groupés en amas (coloration au bleu de toluidine).

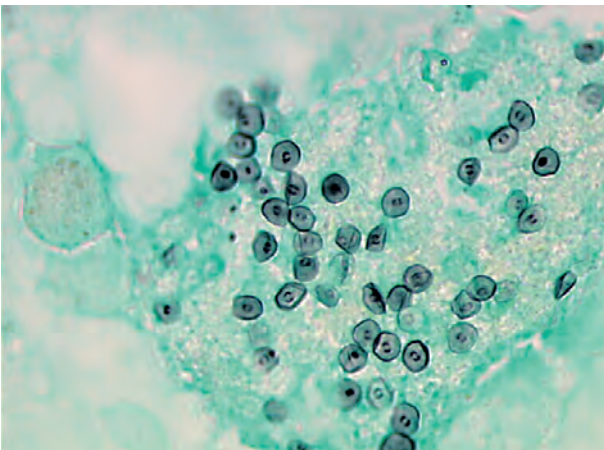


Fig. 7c - Pneumocystose pulmonaire. Amas de pneumocystes arrondis, en croissant ou en grain de café. Le ou les 2 points centraux sont mieux visualisés sur cette coloration (coloration de Gomori-Grocott).

Avant le SIDA, la pneumocystose infectait les patients souffrant d'immunodéficiences cellulaires acquises ou congénitales, surtout les leucémiques et les patients leucopéniques.

Il s'agit d'une des infections les plus fréquentes du SIDA, même si son incidence a baissé avec le traitement préventif ou le HAART.

Contrairement à la pneumocystose pulmonaire observée dans le cadre du SIDA, les symptômes sont **aigus** chez les patients immunodéprimés "non-SIDA". L'hypoxémie, les infiltrats interstitiels diffus suivis d'atteinte alvéolaire et le taux de CD4 inférieur à 200 / μ l orientent vers le diagnostic. Le diagnostic différentiel se pose avec la tuberculose, les autres infections fongiques, le lymphome ou le sarcome de Kaposi. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des **pneumocystes dans les crachats induits ou le LBA** (fig. 7a à 7d). Le nombre de pneumocystes peut être réduit en cas de traitement préventif.

Sur les colorations au **bleu de toluidine** (7b) et de **Grocott** (7c), les pneumocystes groupés en amas, sont arrondis, en croissant ou en grain de café. Le ou les 2 points centraux sont mieux visualisés sur la coloration de Grocott.

Le diagnostic différentiel est représenté par les **hématies** et les **petites levures**. Dans les crachats induits, la **contamination bactérienne** et surtout fongique (muguet buccal) peut rendre le dépistage difficile, mais le *Candida* a une taille plus inégale et bourgeonne avec un collet étroit (fig. 7d).

La pneumocystose pulmonaire peut entraîner une détresse respiratoire, des kystes responsables de pneumothorax, ou un syndrome obstructif.

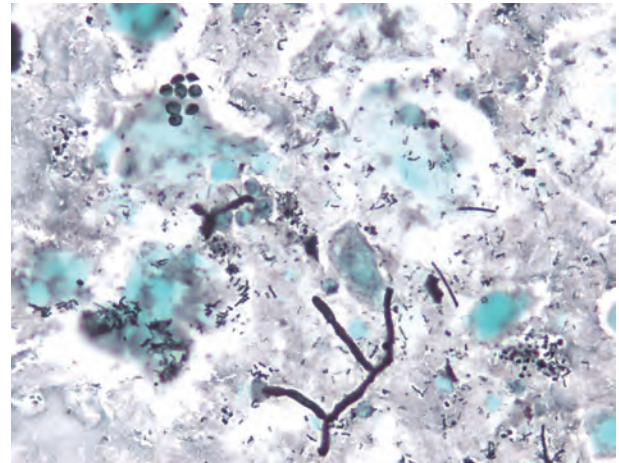


Fig. 7d - Pneumocystose pulmonaire. Contamination bactérienne et surtout fongique (candidose buccale ou œsophagienne) dans les crachats induits. Exemple de crachats relativement peu contaminés (coloration de Gomori-Grocott).

• Tuberculose pulmonaire

La tuberculose est l'infection bactérienne la plus répandue au monde. Les **patients VIH+ ont une susceptibilité accrue** et la prévalence de la tuberculose atteint 3,8%. Chez les patients atteints du SIDA, le **risque de tuberculose est multiplié par 200 à 500** par rapport à la population générale. L'apparition de **souches multirésistantes** accroît le problème épidémiologique.

Les **manifestations cliniques dépendent du taux de CD4**. Classiquement, il existe une toux, une fièvre prolongée, des sueurs nocturnes, une perte de poids, une anorexie et des hémoptysies, mais ces symptômes ne sont pas spécifiques chez les patients VIH+. De plus, les symptômes sont encore plus atypiques au fur et à mesure de l'aggravation de l'immunodépression. En effet, il existe moins d'atteintes lobaires supérieures ou de lésions cavitaires. Des infiltrats diffus, une atteinte lobaire inférieure ou des adénopathies peuvent être rencontrés. L'IDR se négative. Le LBA peut présenter une lymphocytose CD8 (CD4 chez les patients immunocompétents). Il peut exister des manifestations extrapulmonaires (par exemple uro-génitales) ou une dissémination ganglionnaire et médullaire. Une pneumocystose pulmonaire peut être associée. La radiographie du thorax peut être normale (10% des cas !).

La mise en évidence de bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR) en cytologie (fig. 8) ou en culture n'est pas suffisante car il peut exister une colonisation par des mycobactérioses non tuberculeuses (MAC).

L'identification de l'espèce et l'antibiogramme sont essentiels.

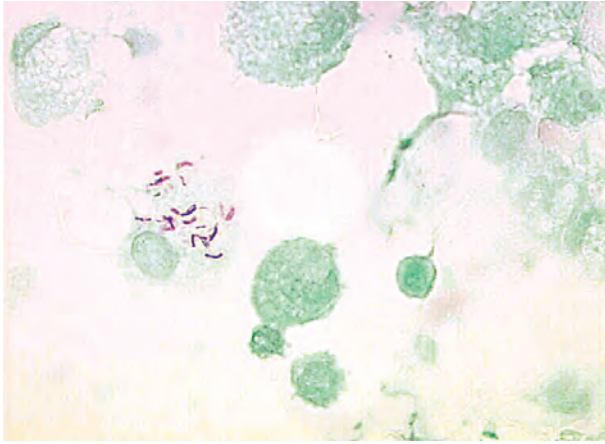


Fig. 8 - BAAR dans un LBA (Ziehl). La culture a mis en évidence une tuberculose.

• Pneumopathie à cytomégalovirus (CMV)

Chez l'adulte immunocompétent, la primo-infection par le cytomégalovirus peut être plus ou moins symptomatique (syndrome mononucléosique, pleuro-pneumopathie, myocardite, arthrite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré) mais rarement fatale. La guérison survient sans séquelle, parfois avec une asthénie "post-virale". Le virus reste à l'état latent dans l'organisme et se réactive en cas d'immunodépression T. Chez les patients **immunodéprimés** après transplantation (moelle ou organes) ou atteints du SIDA, l'infection peut être **grave voire fatale**, se manifestant par une fièvre, une leucopénie, une hépatite, une pneumopathie, une œsophagite, une gastrite, une colite ou une rétinite. Le cytomégalovirus est l'**infection opportuniste virale la plus sévère dans le SIDA** (atteinte gastro-intestinale, pulmonaire et du système nerveux). Dans le LBA, il faut rechercher avec soin les **inclusions virales** (nucléaires / intracytoplasmiques) sur la coloration de MGG (fig. 9) et de **Papanicolaou**. Les cellules infectées ne sont pas toujours typiques et l'**immunomarquage** est plus sensible.

Le cytomégalovirus a été en outre incriminé dans les rejets aigus et chroniques des transplants ainsi que dans la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

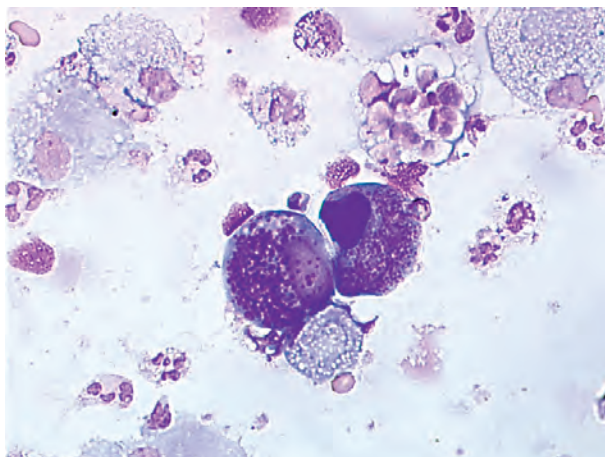


Fig. 9a - Inclusions de CMV dans un LBA. Les inclusions virales sont nucléaires et intracytoplasmiques.

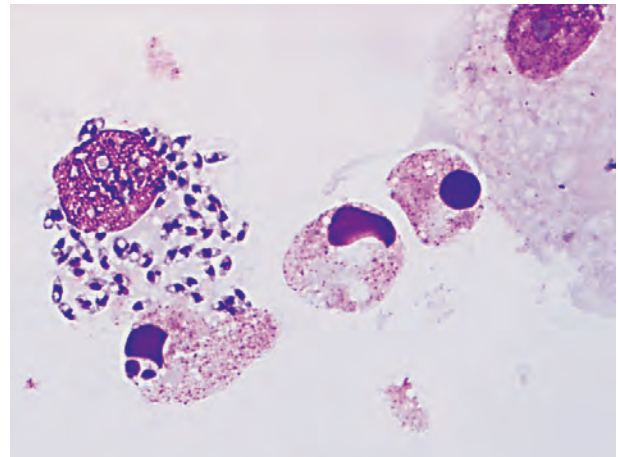


Fig. 9b - Inclusions de CMV dans un LBA + leishmaniose (MGG). Cette patiente avait aussi une leishmaniose disséminée diagnostiquée sur ce LBA. Les parasites ont un kinétoplaste (mitochondrie volumineuse) disposé sous forme d'un point perpendiculaire au noyau.

• Aspergillose

L'aspergillose n'est pas rare dans le SIDA. La forme invasive ou disséminée est surtout observée chez les patients neutropéniques ou débilisés (toxicomanes, alcoolodépendants) ou immunodéprimés (transplantation d'organes, néoplasies hématologiques, SIDA). L'infection peut se propager au système nerveux central via les sinus de la face, par voie hématogène ou via l'oreille interne.

Les filaments branchés à angle aigu sont réguliers et septés, ce qui permet de les différencier des déchets (fig. 10).

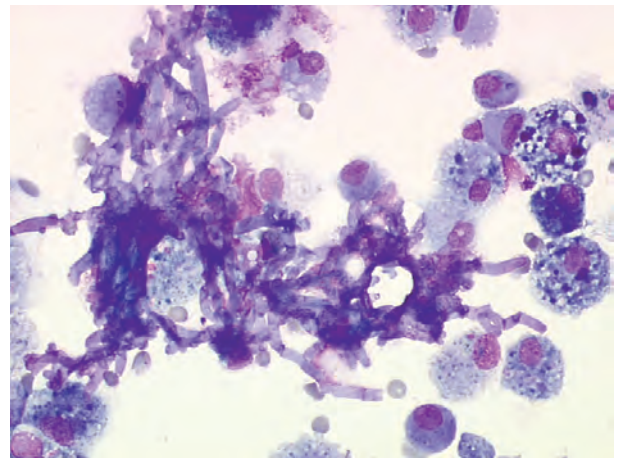


Fig. 10a - LBA au cours d'une aspergillose pulmonaire. Filaments réguliers et septés, branchés à angle aigu (coloration de MGG).



Fig. 10b - LBA au cours d'une aspergillose pulmonaire. Filaments réguliers et septés, branchés à angle aigu (coloration de Grocott).

• Anguillulose

L'anguillulose (*Strongyloides stercoralis*) est une affection tropicale ou subtropicale. Parmi les parasites, c'est celui qui induit les **syndromes les plus variés**. Les formes graves sont observées chez les patients immunodéprimés. Il s'agit du seul helminthe réalisant des infections disséminées. La pénétration cutanée entraîne un "rash" ou un prurit. Le transit larvaire induit un syndrome de Löeffler, des douleurs abdominales ou des troubles du transit lors de l'installation dans le duodénum ou le jéjunum. Le diagnostic est posé sur l'**examen direct des selles** ou après **culture**. L'examen cytologique ou histologique peut mettre en évidence tous les stades du développement (fig. 11a et 11b).

En cas d'atteinte intestinale, lorsque les anguillules sont enfouies dans la muqueuse, le diagnostic avec d'autres helminthes (en particulier la trichine) peut être difficile.

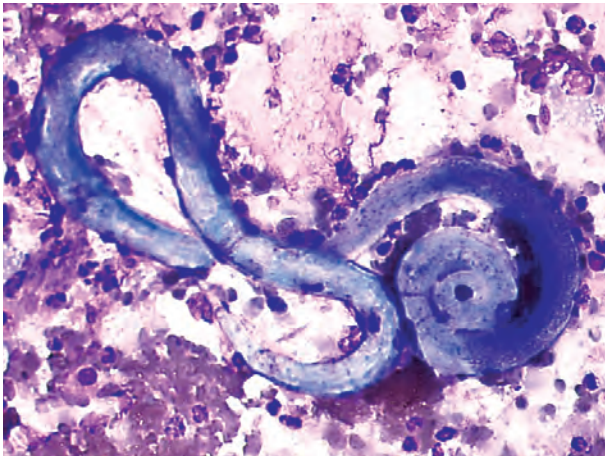


Fig. 11a - Anguillulose disséminée. LBA (MGG).

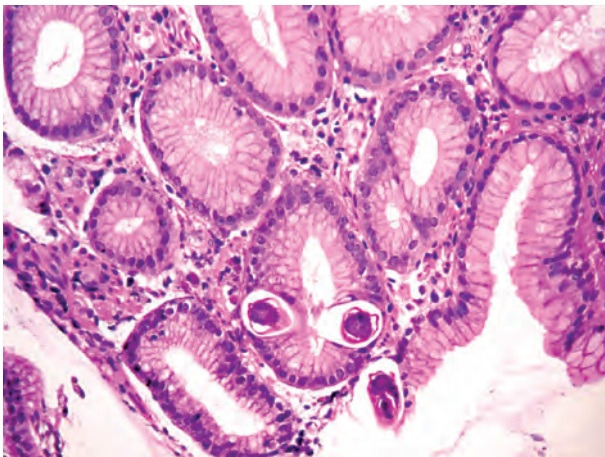


Fig. 11b - Anguillulose disséminée. Estomac (HE).

• Histoplasmose

Histoplasma capsulatum var capsulatum est un champignon dimorphique qui pousse sous forme de levures à la température du corps humain (fig. 1 et 12). Il est répandu dans le sol des régions tempérées. Il est endémique dans le sud du continent américain et en Amérique Centrale, et présent en Afrique. La contamination a lieu par **voie respiratoire**.

La plupart des patients immunocompétents qui s'infectent restent asymptomatiques. Un granulome nécrosant caséux se développe, témoignant de l'efficacité de l'immunité cellulaire. Chez les patients immunocompétents, l'infection pulmonaire peut être aiguë ou chronique chez les patients ayant des maladies pulmonaires. Des atteintes oculaires sont possibles.

La forme disséminée survient chez les patients immunodéprimés, donnant des ulcérations muqueuses oropharyngées ou une atteinte de différents organes, y compris le tube digestif, le cœur et le système lymphoïde. Une dissémination cérébrale peut survenir (jusqu'à 20% des cas).

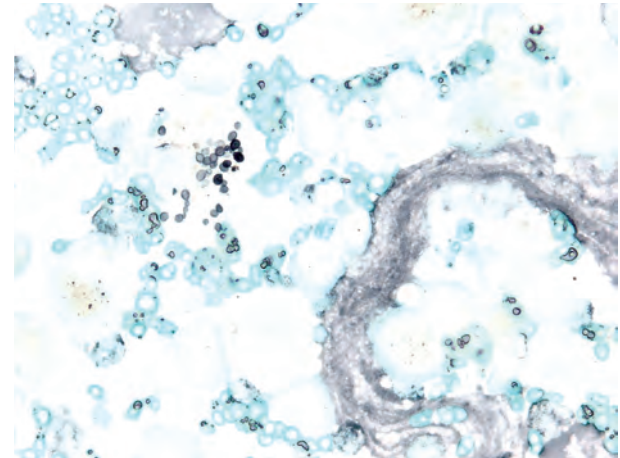


Fig. 12 - Histoplasmose disséminée (*var capsulatum*). LBA (Grocott, obj. x40).

• Coccidioidomycoses.

Coccidioides immitis est un champignon présent dans le sol, endémique dans certaines régions d'Amérique du Nord et du Sud. L'infection par les voies respiratoires peut être plus ou moins symptomatique et développer des lésions ressemblant à l'histoplasmose. L'infection du système nerveux central est précoce via le tractus respiratoire et réalise une méningite. Histologiquement, il s'agit d'une méningite granulomateuse géantocellulaire avec nécrose caséuse, comportant des champignons sphériques de 20 à 35 µm de diamètre, colorés par les **imprégnations argentiques** ou le **PAS**.

• Infections gastro-intestinales

Plus de 50% des patients atteints du SIDA souffrent de troubles digestifs. Les symptômes les plus fréquents sont la dysphagie ou l'odynophagie, la douleur abdominale, des saignements ou des diarrhées.

• Complications buccales et œsophagiennes

Les lésions buccales sont fréquentes. La **candidose** buccale (muguet) touche plus de 80% des patients atteints du SIDA. Chez le patient VIH+, c'est un signe de mauvais pronostic d'évolution vers le SIDA. Le diagnostic différentiel peut se poser avec une leucoplasie chevelue de la langue. Les autres causes sont l'herpès et le sarcome de Kaposi. Les complications non infectieuses sont les aphtes ou les ulcérations non spécifiques.

Les étiologies infectieuses œsophagiennes sont la candidose, l'herpès et le CMV. Les ulcérations peuvent être secondaires à un reflux gastro-œsophagien.

• Diarrhée

La majorité des patients atteints du SIDA se plaignent de diarrhées (50 à 90%). Les étiologies infectieuses sont multiples : bactéries (*Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Clostridium difficile*, autres), parasites (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica*, autres), virus (CMV, HSV, VIH, autres) et mycoses (*Histoplasma capsulatum*, *C neoformans*, autres). Dans 20 à 30% des cas, il n'y a pas d'agent pathogène détectable.

Les inhibiteurs de protéases, tout particulièrement le Nelfinavir et le Ritonavir, peuvent être en cause.

Au stade terminal du SIDA, le CMV et le MAI (*Mycobacterium avium intracellulare*) sont les plus fréquents. Leur diagnostic nécessite des biopsies.

• *Mycobacterium avium* complex (MAC)

Les 2 espèces sont *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*. L'infection réalise 3 types d'atteintes en fonction du terrain : infection pulmonaire chez les immunocompétents, infection disséminée chez les patients immunodéprimés (souvent $CD4 < 50 / \mu l$), et lymphadénite chez les enfants.

Avant l'introduction du HAART, l'infection à MAC était l'infection opportuniste bactérienne la plus fréquente. Elle est disséminée dans 50% des cas. Elle survient chez des patients ayant un taux de CD4 inférieur à $100 / \mu l$. Elle s'accompagne souvent de fièvre (87%), de sueurs nocturnes (78%), de diarrhée (47%), d'une perte de poids (38 %) ou d'une anorexie. Les atteintes pulmonaires sont plus rares (4 à 10%). Une cytopénie, une anémie (85%) ou une cholestase (53%) sont en faveur d'une dissémination (moelle, foie, rate).

L'infection à MAC peut être totalement asymptomatique.

• Cryptosporidiose

Le *Cryptosporidium* est un protozoaire présent sur tous les continents. Il peut être détecté dans le **tube digestif** de patients immunocompétents, de jeunes enfants, de sujets dénutris et plus fréquemment, chez des sujets immunodéprimés (SIDA surtout).

La contamination se fait par voie orale et entraîne principalement des diarrhées aqueuses plus ou moins accompagnées de signes généraux. L'ensemble du tube digestif peut être infecté mais l'**atteinte intestinale** est plus fréquente que celle de l'œsophage ou de l'estomac. Les voies biliaires intra- ou extra-hépatiques, le pancréas, et les voies respiratoires ou ORL peuvent être touchés.

Les sujets immunocompétents guérissent mais chez les sujets immunodéprimés, l'infection peut être très sévère voire létale. Des rémissions spontanées peuvent survenir après introduction de traitements anti-rétroviraux.

Le diagnostic peut se poser sur l'**examen parasitologique des selles**, sur la **cytologie** ou l'**histologie**. Le diagnostic est relativement aisé sur l'**HES** (fig. 13a et 13b) ou la coloration de **Giemsa** (fig. 13c et 13d), au grandissement moyen ou à l'objectif x40. Les petits parasites arrondis de 2 à 5 μm intracellulaires sont localisés à la **surface des entérocytes**. Une inflammation lympho-plasmocytaire ou à polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles et une atrophie peuvent être présentes.

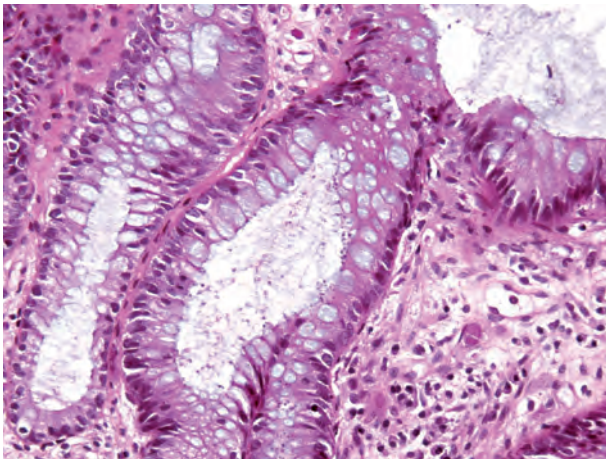


Fig. 13a - Cryptosporidiose. Petits parasites arrondis de 2 à 5 μm intracellulaires, localisés à la surface des entérocytes (HES, obj x20).

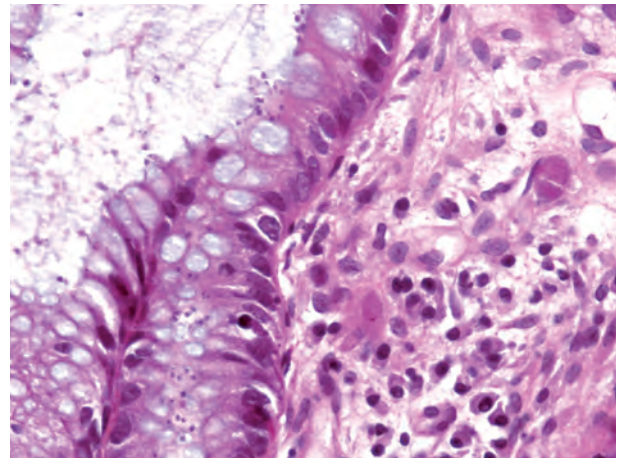


Fig. 13b - Cryptosporidiose. Petits parasites arrondis de 2 à 5 μm intracellulaires, localisés à la surface des entérocytes (HES, obj x40).

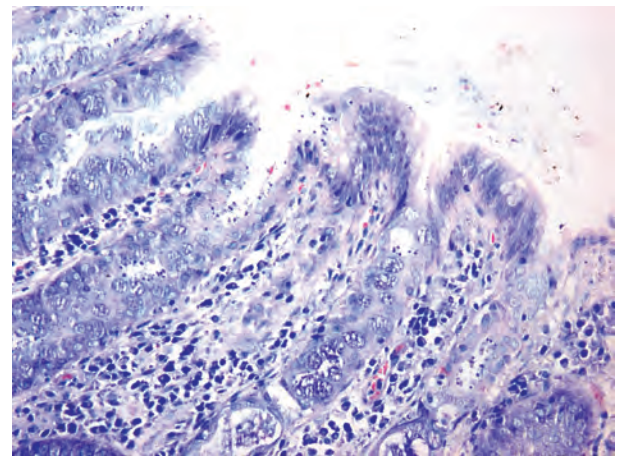


Fig. 13c - Cryptosporidiose. Petits parasites intracellulaires, arrondis, de 2 à 5 μm , localisés à la surface des entérocytes (Giemsa, obj. x20).

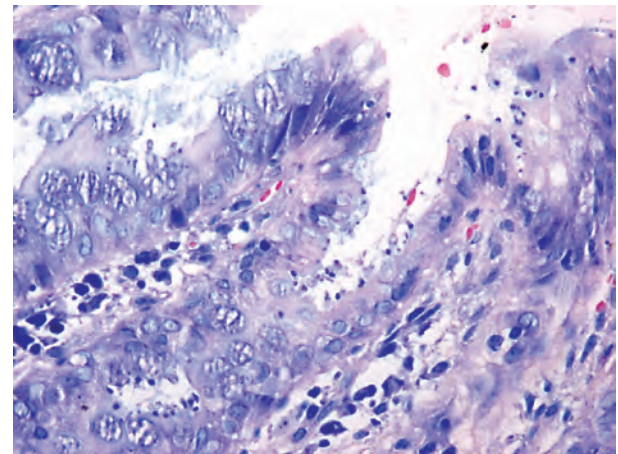


Fig. 13d - Cryptosporidiose. Petits parasites intracellulaires, arrondis, de 2 à 5 μm , localisés à la surface des entérocytes (Giemsa, obj. x40).

• Isosporose

Isospora belli est un protozoaire, endémique dans de nombreux "pays chauds". L'infection se fait par **voie orale** et peut toucher les sujets immunocompétents, réalisant des **gastro-entérites** plus ou moins symptomatiques avec hyperéosinophilie. Chez l'immunodéprimé, il induit des **diarrhées chroniques** pouvant entraîner une malabsorption, (ressemblant à une cryptosporidiose) avec des rechutes à l'arrêt

du traitement. Des infections disséminées ont été rapportées. Le diagnostic repose sur l'**examen parasitologique des selles** où des cristaux de Charcot et Leyden peuvent être détectés. Si l'examen est négatif, des biopsies sont réalisées. Une belle coloration HES suffit au diagnostic (fig. 14a et 14b).

L'Isospora belli infecte surtout les **entérocytes** et peut se confondre avec leurs noyaux. Il peut être présent dans le chorion. Il comporte un nucléole et surtout se développe dans des vacuoles membranaires parasitophores permettant son identification. Les formes unicellulaires sont des schizontes et les formes multicellulaires sont des mérozoïtes.

L'adjonction du bleu Alcian à l'HES leur donne un aspect plus foncé, les rendant plus facilement repérables. La coloration de Giemsa bien différenciée peut être utile. L'interprétation des colorations de PAS ou de Grocott n'est pas facile, compte tenu de l'abondance du mucus.

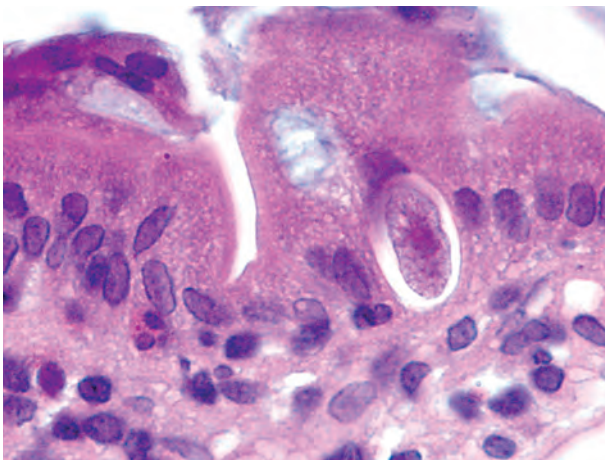
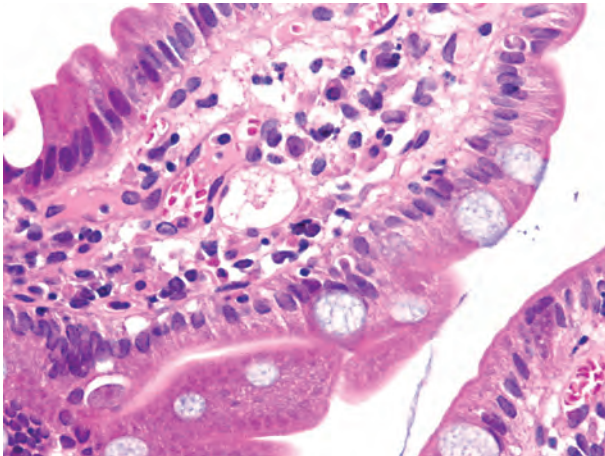


Fig. 14a et 14b - Isosporose. Dans les entérocytes, l'*Isospora belli* peut se confondre avec les noyaux. Il comporte un nucléole et se développe dans des vacuoles membranaires parasitophores. Schizonte (HES).

• Microsporidiose

Protozoaires à développement intracellulaire, les microsporidies ont été surtout décrites depuis l'épidémie du SIDA. "Les" microsporidies sont distribuées dans le monde entier. Les différentes variétés infectent toutes les cellules avec une prédilection pour l'**intestin**, le **système nerveux**, les **voies urinaires** et les **voies respiratoires supérieures**. Les symptômes digestifs sont identiques à ceux des parasites cités plus haut mais les patients sont parfois moins symptomatiques. Les CD4 sont souvent effondrés (< 50). Sur le plan histologique, la charge en parasites détermine l'importance des symptômes. Il peut exister une atrophie villositaire, une hyperplasie cryptique, ou une dédifférenciation épithéliale. Le côlon est moins souvent atteint.

Le diagnostic se pose sur l'**examen parasitologique des selles** ou en **histologie**. Il faut rechercher les microsporidies avec soin au **pôle apical des entérocytes**. Les amas de parasites de 1 µm refoulent les noyaux au pôle basal (voir Adle-Biassette et coll., 2003). Les colorations de Giemsa et de Brown Brenn modifiée peuvent être utiles. Les microsporidies peuvent être biréfringentes sur ces colorations.

• Complications hépato-biliaires

Les complications hépatiques sont fréquentes chez les patients atteints de SIDA, tout particulièrement l'**hépatomégalie** et l'**élévation des phosphatases alcalines**. L'ictère est plus rare.

Outre les infections opportunistes (*Mycobacterium avium intracellulare*, tuberculose et *Cryptosporidium*), les co-infections par le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus delta, des toxicités médicamenteuses ou des manifestations dysimmunitaires peuvent être en cause.

Noter que les hépatites à CMV chez le patient VIH+ ne constituent pas une maladie définissant le SIDA.

• Complications hématologiques

Le système lymphoïde est souvent touché au cours du SIDA. Il s'agit d'infections, d'hémopathies ou d'un sarcome de Kaposi, pouvant s'associer.

Il faut souligner quelques points essentiels afin de ne pas retarder la prise en charge adaptée.

Sur une biopsie ostéomédullaire, penser à rechercher devant un granulome outre une infection, la présence d'une hémopathie (surtout maladie de Hodgkin, lymphome B à grandes cellules).

A l'inverse, il existe des formes nécrosantes très granulomateuses de maladie de Hodgkin pouvant ressembler à une infection.

La maladie de Castleman multicentrique peut avoir un aspect banal de lymphadénite du VIH. En effet, chez ces patients, on observe souvent une hyperplasie vasculaire et une plasmocytose. Les lésions angiofolliculaires peuvent être très discrètes et ne sont pas spécifiques : des remaniements "castlemannoïdes" sont décrits dans de nombreuses circonstances.

Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome **pseudoseptique** pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il est secondaire à une déficience du contrôle de l'activation du système immunitaire. La physiopathologie a été bien étudiée dans les immunodéficiences génétiques primitives de la cytotoxicité cellulaire.

Les formes secondaires du syndrome d'activation macrophagique sont observées dans de nombreuses circonstances comme les déficits immunitaires (génétiques ou acquis), les maladies dysimmunitaires, les infections, les cancers ou les hémopathies, etc ...

Les critères diagnostiques ont été établis. Sur le plan clinique, le syndrome d'activation macrophagique se traduit par une fièvre et une hépato-splénomégalie pouvant conduire à une défaillance multiviscérale. Sur le plan biologique, il existe une cytopénie, une élévation de la ferritine, des triglycérides et du fibrinogène.

Le diagnostic est confirmé par la détection d'une hémophagocytose sur le myélogramme, la biopsie ostéomédullaire ou dans d'autres organes tels que le foie (fig. 15). L'hémophagocytose peut être un phénomène physiologique : dans un ganglion de drainage d'un site chirurgical, au sein de foyers de nécrose, ...

Il faut aussi en **rechercher la cause** dont le traitement peut améliorer les symptômes. Une corticothérapie voire une chimiothérapie peuvent se révéler nécessaires.

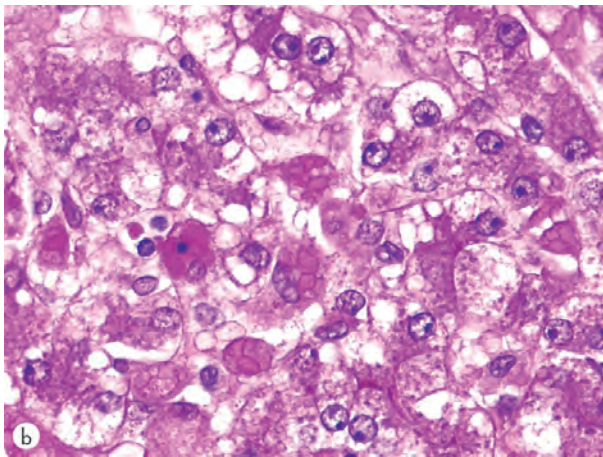
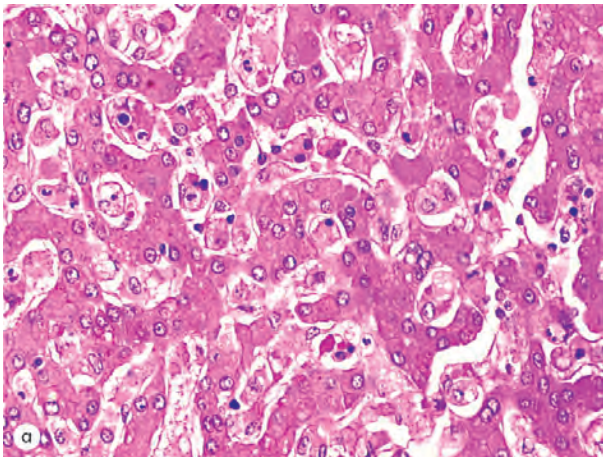


Fig. 15a et 15b - Hémophagocytose au cours d'un syndrome d'activation macrophagique. Sinusoides hépatiques renfermant des macrophages phagocytant les éléments figurés sanguins.

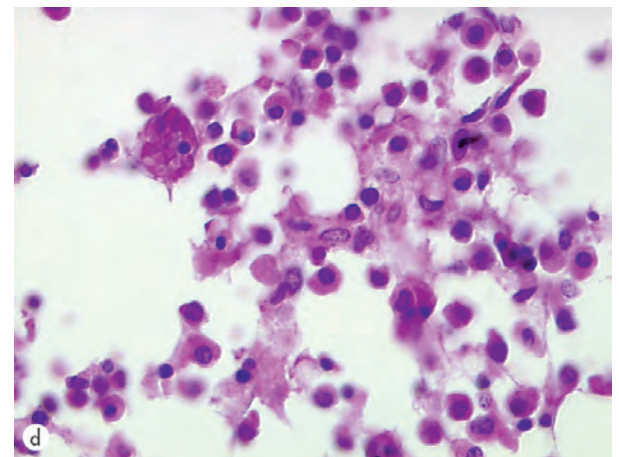
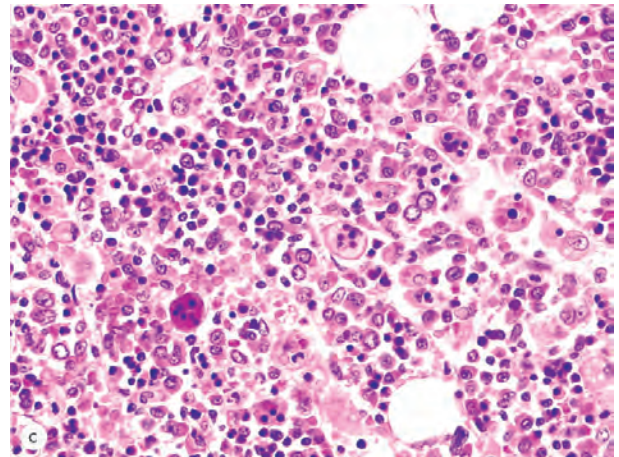


Fig. 15c et 15d - Hémophagocytose au cours d'un syndrome d'activation macrophagique. Biopsie ostéoméduleuse renfermant des macrophages phagocytant les éléments figurés sanguins.

HAART

Avant l'introduction du HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), 85% des décès étaient en rapport avec les maladies définissant le SIDA. Depuis l'avènement du HAART, la mortalité a baissé mais l'incidence de la démence du SIDA est inchangée, constituant la première cause de démence chez le sujet jeune et posant un réel problème épidémiologique. D'autre part, les échappements thérapeutiques peuvent conduire à des manifestations encore plus atypiques, mal connues compte tenu de la chute du nombre des autopsies. La surveillance épidémiologique étroite doit se poursuivre afin d'identifier les causes émergentes de morbidité et de décès.

Syndrome de restauration immune

Voir cas n°7 de l'histoséminaire.

Points à retenir

Les prélèvements des patients immunodéprimés constituent une **urgence** car la défaillance multiviscérale peut être très rapide. La collaboration entre cliniciens, pathologistes et microbiologistes est cruciale dans la prise en charge des patients. Les manifestations sont souvent **atypiques**.

Au cours des infections opportunistes, les réactions inflammatoires peuvent être parfois **minimes ou non spécifiques**.

Il existe des **atteintes multiples simultanées** ("un train peut en cacher un autre") associant :

- des infections ou des co-infections localisées, disséminées,
- des tumeurs solides et/ou des hémopathies,
- des atteintes toxiques, métaboliques ou iatrogènes (auto-injections, ...)

Il faut aussi penser à rechercher une hémophagocytose et vérifier avec le clinicien s'il existe un syndrome d'activation macrophagique.

Chez les patients transplantés, le diagnostic différentiel peut se poser entre une infection, un rejet et une réaction du greffon contre l'hôte.

Le syndrome de reconstitution immunitaire (voir cas n°7 de l'histoséminaire) peut être grave et nécessiter un traitement approprié.

Remerciements

Ce travail est le fruit de tout un réseau de collaboration. J'exprime tout particulièrement ma gratitude aux techniciens du service pour leur dévouement et la qualité de leur travail. Je remercie mes collègues du service d'Anatomie Pathologique, notamment les Docteurs Didier Trophilme et Marie-Christine Dauge, les services de Réanimation Médicale et Infectieuse, des Maladies Infectieuses et Tropicales, de Pneumologie A et B et de Microbiologie de l'hôpital Bichat-Claude Bernard, ainsi que les Docteurs Michel Huere (Institut Pasteur), Josette Brière et Véronique Mégien (Hôpital Saint Louis), Christiane Copie et le Professeur Philippe Gaulard (Hôpital Henri Mondor).

BIBLIOGRAPHIE

<http://www.cdc.gov/hiv/default.htm>

http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sida/sida_2005-2008.pdf

http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/2006-GR_fr.asp

Adle-Biassette H, Huerre M, Breton G, Ruimy R, Carbonnelle A, Trophime D, Yacoub M, Régnier B, Yéni P, Vildé JL, Hénin D. Les mycobactéries non tuberculeuses. *Ann Pathol* 2003;23:216-35.

Aliouat EM, Mazars E, Dei-Cas E, Delcourt P, Billaut P, Camus D. Pneumocystis cross infection experiments using SCID mice and nude rats as recipient host, showed strong host-species specificity. *J Eukaryot Microbiol* 1994;41:71S.

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Infectious diseases. In: Harrison's Manual of Medicine (16th edition) McGraw-Hill, 2005.

Connor D, Chandler F, Schwartz DA (Eds). Pathology of Infectious Diseases. McGraw-Hill, 1997.

Huerre M, Michiels JF, Pierre C (Eds). Diagnostic histopathologique des parasitoses et des mycoses. Collection : Le pathologiste. Elsevier, 2002.

Derouin F. Parasitoses des immunodéprimés. *Rev Prat* 2007;31(57):167-73.

Hofman P, Bernard E, Michiels JF, Thyss A, Le Fichoux Y, Loubière R. Extracerebral toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathol Res Pract* 1993;189:894-901.

Hofman V, Marty P, Perrin C, Saint-Paul MC, Le Fichoux Y, Michiels JF, Glaichenhaus N, Pratlong F, Hofman P. The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immune deficiency syndrome. *Hum Pathol* 2000;31:75-84.

Gray F, Geny C, Lionnet F, Dournon E, Fénelon G, Gherardi R, Poirier J. Etude neuropathologique de 135 cas adultes de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). *Ann Pathol* 1991;11:236-47.

Gray F, Scaravilli F, Everall I, Chretien F, An S, Boche D, Adle-Biassette H, Wingertsmann L, Durigon M, Hurtrel B, Chiodi F, Bell J, Lantos P. Neuropathology of early HIV1 infection. *Brain Pathol* 1996;6(1):1-15.

Gray F. Atlas of the Neuropathology of HIV Infection. Oxford University Press (Oxford, New York, Tokyo), 1993.

Kotler DP. HIV infection and the gastrointestinal tract. *AIDS* 2005;19:107-17.

Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988;334:519-22.

Stringer SL, Stringer JR, Blaser MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. *Exp Parasitol* 1989;68:450-61.

Dutz W, Post C, Vessal K, Kohout E. Endemic infantile *Pneumocystis carinii* infection: the Shiraz study. *Nat Cancer Inst Monogr* 1976;43:31-40.

Dutz W. Autopsy pathology and disease patterns in Shiraz, Iran, 1960-1974. IARC Sci Publ, 1991, pp269-81.

Chui DW, Owen RL. AIDS and the gut. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:291-303.